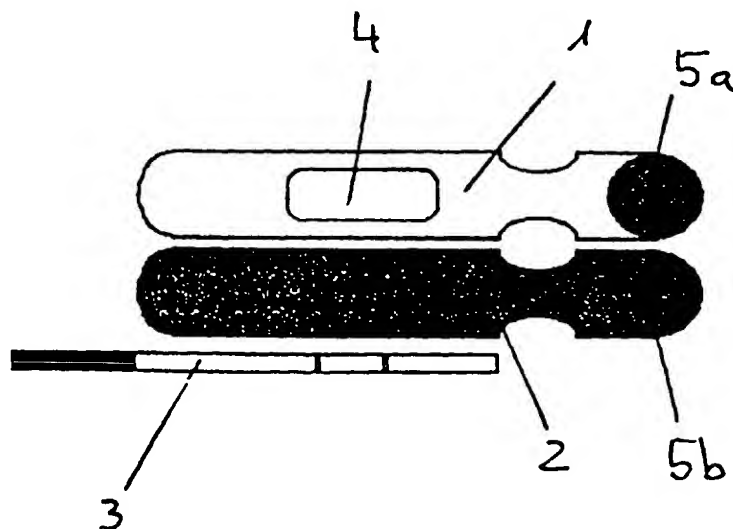


PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : G01N 33/543, B01L 3/00, 9/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/37939 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 29. Juni 2000 (29.06.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/07717 (22) Internationales Anmeldedatum: 14. Oktober 1999 (14.10.99) (30) Prioritätsdaten: 198 59 066.0 22. Dezember 1998 (22.12.98) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: ENGEL, Matthias, Werner [US/US]; Suite 213, 4731 North A-1-A, Vero Beach, FL (US). SCHWARZ, Ulrich [DE/DE]; Am Winberg 44, D-23858 Reinfeld (DE). (74) Anwalt: DRES. HARMSEN & UTESCHER; Adenauerallee 28, D-20097 Hamburg (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Mit geänderten Ansprüchen.</i>	

(54) Title: TEST DEVICE FOR IMMUNOASSAYS**(54) Bezeichnung:** TESTVORRICHTUNG FÜR IMMUNOASSAYS**(57) Abstract**

The invention relates to a test device for immunoassays which consists of a dry porous carrier (3) arranged in a cover with a window (4). Said carrier (3) is contacted with a liquid sample and has spaced apart reaction zones for detecting biologically active substances. Said test device is characterized in that the cover consists of a cardboard strip as an upper part (1) which is optionally coated and a cardboard strip as a lower part (2) which is linked therewith and which is optionally also coated.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Testvorrichtungen für Immunoassays, bestehend aus einem trockenen porösen Träger (3) in einer Umhüllung mit Sichtfenster (4), wobei dieser Träger (3) mit einer flüssigen Probe in Verbindung gebracht werden kann und beabstandet Reaktionszonen zum Nachweis von biologisch aktiven Substanzen aufweist und dadurch gekennzeichnet ist, daß die Umhüllung aus einem ggf. beschichteten Kartonstreifen als Oberteil (1) und einem damit verbundenen und ggf. auch beschichteten Kartonstreifen als Unterteil (2) besteht.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Testvorrichtung für Immunoassays

Die Erfindung betrifft Testvorrichtungen für Immunoassays.

- 5 Immunoassays, und zwar insbesondere Enzymimmunoassays sind heute das Mittel der Wahl bei der Bestimmung einer Vielzahl von biologisch aktiven Substanzen wie beispielsweise Hormonen, Pharmaka, Opiaten, diagnostisch wichtigen Proteinen usw. und basieren auf der hochspezifischen Antigen-Antikörper-Reaktion. Bei den Enzymimmunoassays (EIA) wird die Spezifität
10 der Antigen- Antikörper-Reaktion mit einer enzymatischen Reaktion gekoppelt, in dem entweder Antikörper- oder Antigen-Enzym-Konjugate verwendet werden die nach Zugabe von geeignetem Substrat durch die Messung der Enzymaktivität des Konjugates bestimmt werden. Man unterscheidet kompetitive und nicht-kompetitive Assays; bei den
15 erstgenannten verdrängt das zu bestimmende Antigen ein gleichartiges, aber mit Enzym markiertes Antigen aus dem Komplex mit dem Antikörper; heute werden meist monoklonale Antikörper, die spezifisch gegen eine Determinante des Antigens gerichtet sind, eingesetzt. Im allgemeinen bedient man sich heute der Festphasentechnik, wobei das Antigen entweder
20 durch direkte Absorption oder über einen weiteren Antikörper im sogenannten Sandwich-Assay, an eine feste Phase gebunden wird. Die Detektion erfolgt bei einer Vielzahl der verwendeten Immunoassays heute im wesentlichen über teilchenförmige Direktmarkierungsstoffe.
- 25 Immunoassays dieser Art sind beispielsweise im europäischen Patent EP 0 284 232 oder im EP 0 291 194 beschrieben; auf diese Veröffentlichungen wird als Stand der Technik Bezug genommen.

-2-

Bekannt sind entsprechende analytische Testgeräte, die ggf. ein hohles Gehäuse aus einem feuchtigkeitsundurchlässigen festen Material aufweisen und die einen trockenen porösen Träger, meist bestehend aus Nitrocellulose, enthalten, der, sofern ein Gehäuse vorhanden ist, aus diesem Gehäuse herausragt und mit einer flüssigen wässrigen Probe mit einem Gehalt an der zu untersuchenden Substanz in Verbindung gebracht werden kann, wobei dieser Träger ein markiertes spezifisches Bindungsreagenz für die Nachweissubstanz enthält und wobei dieses markierte Bindungsreagenz in den porösen Träger frei beweglich ist, wenn dieser sich im feuchten Zustand befindet. Der Träger enthält weiterhin ein unmarkiertes spezifisches Bindungsreagenz für dieselbe Nachweissubstanz, welche aber permanent in einem Nachweisbereich auf dem Trägermaterial immobilisiert und daher auch im feuchten Zustand unbeweglich ist. Wird eine Flüssigkeitsprobe auf den Träger aufgebracht, so kann diese markiertes Reagenz aufnehmen und danach in den Nachweisbereich wandern und dort vorzugsweise durch Direktmarkierungsstoffe sichtbar gemacht werden. Bei den meisten Ausführungsformen des Standes der Technik gibt es neben diesem ersten Nachweisbereich einen zweiten, von dem ersten Bereich räumlich getrennten Bereich, der unmarkiertes spezifisches Bindungsreagenz für dieselbe Nachweissubstanz enthält, welches immobilisiert und damit unbeweglich ist, so daß das Analysat, das auf den porösen Träger aufgebracht wurde, über den ersten Bereich in den zweiten Nachweisbereich wandern kann und damit auch das Ausmaß, in welchem das markierte Reagenz im zweiten Bereich gebunden wird, sichtbar gemacht werden kann. In dieser, im Stand der Technik bevorzugten Ausführungsform läßt sich somit nicht nur feststellen, ob die Probe die vermutete biologisch aktive

-3-

Verbindung enthält, sondern auch überprüfen, ob die Flüssigkeit weiter in den zweiten Nachweisbereich gewandert ist, d.h. also, daß der Test korrekt funktioniert hat.

- 5 Enzymimmunotests werden für zahlreiche Anwendungen in Kliniken und Arztpraxen verwendet, aber ein bedeutender und wachsender Markt sind Schwangerschafts- bzw. Ovulationstests, die von den Frauen selbst zuhause durchgeführt werden können. Diese Tests finden zunehmend Käuferinnen; während früher durchschnittlich Frauen einmal pro Jahr einen
- 10 Schwangerschaftstest benutzten, geschieht dies nach neueren Untersuchungen mehrmals, und zwar durchschnittlich vier- bis fünfmal im Jahr.

- Nachteilig an den bisher im Handel erhältlichen Immunotests dieser Art ist
- 15 die Tatsache, daß sie relativ hochpreisig sind und außerdem „müllintensiv“, da die heute verwendeten Kunststoffumhüllungen meist relativ groß und aufwendig sind und aus Kunststoffen bestehen, die nicht oder kaum abbaubar sind. Bei der Menge der pro Jahr verwendeten Packungen ist die Belastung durch den anfallenden Kunststoffmüll keineswegs unerheblich. Im
- 20 übrigen sind derartige Kunststoffgehäuse auch vom Preis her aufwendig und tragen damit zu einer Verteuerung des Produktes bei, was sich gerade auch in Ländern mit einem relativ niedrigen Durchschnittseinkommen bemerkbar macht.

- 25 Der Erfindung liegt also die Aufgabe zugrunde, die bekannten Testvorrichtungen für Immunoassays, insbesondere solche für den

-4-

Massenbedarf, so weiter zu entwickeln, daß die geschilderten Nachteile vermieden werden.

Zur Lösung der Aufgabe werden Testvorrichtungen entsprechend Anspruch 1
5 vorgeschlagen.

Die erfindungsgemäßen Testvorrichtungen für Immunoassays bestehen entsprechend dem Stand der Technik aus einem trockenen porösen Träger, vorzugsweise aus Nitrocellulose, der eine oder mehrere Reaktionszonen zum
10 Nachweis von biologisch aktiven Substanzen aufweist. Vorzugsweise hat die Trägermembran eine erste Reaktionszone, die ein markiertes spezifisches Bindungsreagenz für die nachzuweisende Substanz enthält, welche innerhalb der porösen Trägermembran im feuchten Zustand frei beweglich ist. Eine zweite beabstandete Reaktionszone enthält ein unmarkiertes
15 spezifisches Bindungsreagenz für die gleiche nachzuweisende Substanz, wobei dieses unmarkierte Reagenz auf dem porösen Träger permanent immobilisiert und daher im feuchten Zustand nicht beweglich ist. Die Reaktionszonen sind so ausgelegt, daß eine flüssige wäßrige Probe das markierte Reagenz aufnehmen und danach in die Nachweiszone eindringen
20 kann. Die aufgebrachte Flüssigkeitsprobe kann dann über diese erste Zone durch Kapillarität aufsteigend in die zweite Reaktionszone eindringen. Diese Trägermembran ist mit einer Umhüllung mit Sichtfenster dergestalt versehen, daß ein Teil des Trägers aus dieser Umhüllung herausragt und mit der flüssigen Probe in Verbindung gebracht werden kann, also beispielsweise bei
25 Schwangerschaftstests durch Eintauchen dieses Teils des Trägers in die zu untersuchende Urinprobe.

-5-

Der Träger ist eingelagert in eine Umhüllung, die aus einem Ober- und einem damit verbundenen Unterteil aus Kartonstreifen besteht, bei denen zumindest das Oberteil ein oder mehrere Sichtfenster zum Ablesen des Testresultates aufweist und daher so positioniert ist, daß sowohl die erste wie
5 auch ggf. die zweite Reaktionszone gut sichtbar innerhalb des Sichtfensters liegen.

Bei der Herstellung der Testvorrichtung wird die Trägermembran zwischen Ober- und Unterteil der aus Kartonstreifen bestehenden Umhüllung
10 positioniert und die beiden Teile der Umhüllung werden dann fest miteinander verbunden, beispielsweise durch Aufbringung einer dünnen Schicht oder voneinander beabstandeten Flächen eines druckempfindlichen Klebers oder durch beispielsweise Lackierung der Innenseiten der
Kartonstreifen mit verschweißbaren Polymeren oder in anderer, dem
15 Fachmann geläufiger Weise. Der Träger selbst sowie das Sichtfenster werden von der für die Verbindung der Kartonteile notwendigen Beschichtung mit Kleber oder anderen Substanzen ausgespart. Die Kleber oder Polymermischungen sollten wasserbasiert sein, um zu vermeiden, daß nach der Herstellung auch nur noch Spuren flüchtiger organischer Lösungsmittel
20 vorliegen könnten, die ggf. die Antikörper- Antigen-Reaktion beeinträchtigen können.

Sowohl Ober- wie auch Unterteil der Umhüllung weisen vorzugsweise an der der Austrittsstelle des Trägers gegenüberliegenden Seite eine in den
25 Kartonstreifen eingeformte Griffmulde auf.

-6-

Die Trägermembran ist vorzugsweise mit einer dünnen transparenten Kunststoffhülle aus vorzugsweise abbaubaren Kunststoffen ganz oder teilweise bedeckt, um Einwirkungen von Umwelteinflüssen vom Träger fernzuhalten. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform bedeckt diese
5 dünne Kunststoffhülle die Trägermembran vollständig, ist aber im Bereich des Austrittes des Trägers aus der Umhüllung abtrennbar, so daß der aus der Umhüllung herausragende Teil des Trägers, der gleichzeitig als saugfähige Probenaufnahme beim Test dient, während Transport und Lagerung geschützt ist, aber diese Hülle in einfacher Weise beispielsweise durch
10 Perforation in diesem Bereich abgelöst werden kann.

Falls gewünscht, kann statt dessen oder zusätzlich auch die Innenseite des Oberteils der Umhüllung mit einer dünnen Klarsichtfolie beschichtet werden, um zu verhindern, daß die Trägermembran beispielsweise durch
15 Spritzer oder andere Umwelteinflüsse beeinträchtigt wird. In allen Fällen, in denen die Trägermembran nicht selbst vollständig mit einer Folie umhüllt ist, ist es empfehlenswert, daß die gesamte Testvorrichtung zum Schutz bei Transport oder Lagerung nochmals durch beispielsweise eine verschweißte Kunststoffolie geschützt wird, die vorzugsweise biologisch abbaubar sein
20 sollte.

Die Außenseiten sowohl des Ober- wie des Unterteils der Umhüllung aus Kartonstreifen sind in einer bevorzugten Ausführungsform zur Erzielung einer guten Bedruckbarkeit mit Kunststoff beschichtet oder lackiert; derartige
25 Maßnahmen zur Verbesserung der drucktechnischen Eigenschaften sind dem Fachmann geläufig.

-7-

Im folgenden wird die Erfindung anhand der Zeichnungen näher erläutert:

Abb. 1 stellt die drei wesentlichen Bestandteile der Testvorrichtung in Draufsicht dar

5

Abb. 2 zeigt die fertig montierte Vorrichtung in Aufsicht.

Die Testvorrichtung für Immunoassays besteht im wesentlichen aus dem Oberteil 1 der Umhüllung in Form eines Kartonstreifens sowie dem Unterteil 10 2 und dem Träger 3, wobei das Oberteil 1 der Umhüllung mindestens ein Sichtfenster 4 aufweist. Sowohl das Oberteil 1 wie auch das Unterteil 2 sind vorzugsweise an einem Ende mit einer Griffmulde 5a, 5b versehen.

Im fertig montierten Zustand liegt der Teststreifen 3 mit seinem aus der 15 Umhüllung hervorragenden Ende, der Probenahme 7 zwischen den miteinander verbundenen Ober- und Unterteil 1 bzw. 2 der Umhüllung und ist zwischen diesen Teilen in an sich bekannter Weise beispielsweise durch Verklebung oder Verschweißung so positioniert, daß die Probenaufnahme 7 an der Stelle 6 aus der Umhüllung herausragt. Die Reaktionszonen, in Abb. 2 20 als Striche dargestellt, werden so positioniert, daß sie im Sichtfenster 4 deutlich erkennbar sind.

Vorzugsweise können die Ober- und Unterteile 1 bzw. 2 der Umhüllung beispielsweise mit einer Markenbezeichnung, Gebrauchsanleitung usw. 25 bedruckt sein.

-8-

Bei der Verwendung dieses Immunoassays wird die Testvorrichtung aus einer ggf. vorhandenen Schutzhülle entnommen und mit Hilfe der Griffmulde so weit in die zu analysierende wäßrige Flüssigkeit eingetaucht, daß die Probenaufnahme sich in der Flüssigkeit befindet und diese aufgrund der Kapillarität in die Trägermembran aufgenommen wird. Die zu analysierende Flüssigkeit wandert durch die Trägermembran und setzt sich in der oder den Reaktionszonen mit den dort vorhandenen markierten Bindungsreagenzien, die mit einem Direktmarkierungsstoff versehen sind, um zu visuell sichtbaren Reaktionsprodukten.

5

Die erfindungsgemäßen Testvorrichtungen enthalten nur noch sehr geringe Mengen Kunststoff in Form von dünnen Folien, die in der Regel aus biologisch abbaubaren Polymeren hergestellt werden. Die bisher üblichen festen Kunststoffgehäuse aus Polyethylen oder Polypropylen und der daraus entstehende nicht abbaubare Kunststoffmüll entfallen, da die verwendeten Kartonstreifen in kurzer Zeit vollständig abbaubar sind und zudem die Verwendung solcher Kartonstreifen zu deutlich verringerten Herstellungskosten führt.

10

15

Patentansprüche

1. Testvorrichtung für Immunoassays, bestehend aus einem trockenen porösen Träger (3) in einer Umhüllung mit Sichtfenster (4), wobei
5 dieser Träger mit einer flüssigen Probe in Verbindung gebracht werden kann und beabstandet Reaktionszonen zum Nachweis von biologisch aktiven Substanzen aufweist, dadurch gekennzeichnet, daß die Umhüllung aus einem ggf. beschichteten Kartonstreifen als Oberteil (1) und einem damit verbundenen, ggf. ebenfalls beschichteten
10 Kartonstreifen als Unterteil (2) besteht.
2. Testvorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Ober- und Unterteil (1, 2) miteinander verklebt oder verschweißt sind.
- 15 3. Testvorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Umhüllung ein oder mehrere Sichtfenster (4) aufweist.
4. Testvorrichtung nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Umhüllung auf der dem Austritt des Trägers (6) gegenüberliegenden
20 Seite eine Griffmulde (5a, 5b) aufweist.
5. Testvorrichtung nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger (3) mit einer transparenten Hülle ganz oder teilweise bedeckt ist.
25
6. Testvorrichtung nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Hülle im Bereich des Austritts des Trägers (6) abtrennbar ist.

7. Testvorrichtung nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Innenseiten des Ober- und ggf. des Unterteiles (1, 2) der Umhüllung mit einer dünnen Klarsichtfolie kaschiert sind.

5

8. Testvorrichtung nach Anspruch 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die außenliegenden Seiten der Kartonstreifen (1, 2) beschichtet oder lackiert sind.

GEÄNDERTE ANSPRÜCHE

[beim Internationalen Büro am 13. März 2000 (13.03.00) eingegangen;
ursprünglicher Ansprüche 1 geändert; alle weiteren Ansprüche unverändert (2 Seiten)]

1. Testvorrichtung für Immunoassays, bestehend aus einem trockenen
porösen Träger (3) in einer Umhüllung mit Sichtfenster (4), wobei
5 dieser Träger mit einer flüssigen Probe in Verbindung gebracht werden
kann und beabstandet Reaktionszonen zum Nachweis von biologisch
aktiven Substanzen aufweist, dadurch gekennzeichnet, daß die
Umhüllung aus einem ggf. beschichteten Kartonstreifen als Oberteil (1)
und einem damit verbundenen, ggf. ebenfalls beschichteten
10 Kartonstreifen als Unterteil (2) besteht und daß der zur
Probenaufnahme vorgesehene Teil des Trägers aus der Umhüllung
herausragt.
2. Testvorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Ober-
15 und Unterteil (1, 2) miteinander verklebt oder verschweißt sind.
3. Testvorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß
die Umhüllung ein oder mehrere Sichtfenster (4) aufweist.
- 20 4. Testvorrichtung nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß
die Umhüllung auf der dem Austritt des Trägers (6) gegenüberliegenden
Seite eine Griffmulde (5a, 5b) aufweist.
- 25 5. Testvorrichtung nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß
der Träger (3) mit einer transparenten Hülle ganz oder teilweise
bedeckt ist.

6. Testvorrichtung nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Hülle im Bereich des Austritts des Trägers (6) abtrennbar ist.
7. Testvorrichtung nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß
5 die Innenseiten des Ober- und ggf. des Unterteiles (1, 2) der Umhüllung mit einer dünnen Klarsichtfolie kaschiert sind.
8. Testvorrichtung nach Anspruch 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß
10 die außenliegenden Seiten der Kartonstreifen (1, 2) beschichtet oder lackiert sind.

Abb. 1

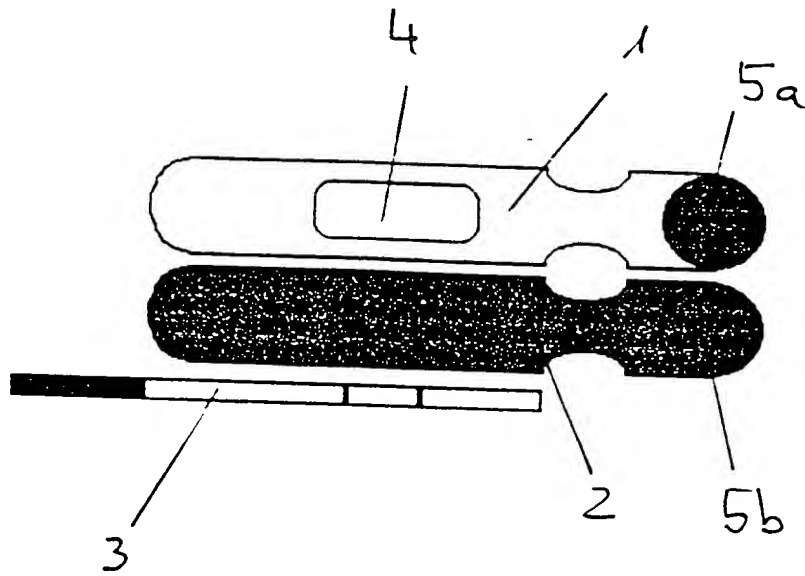
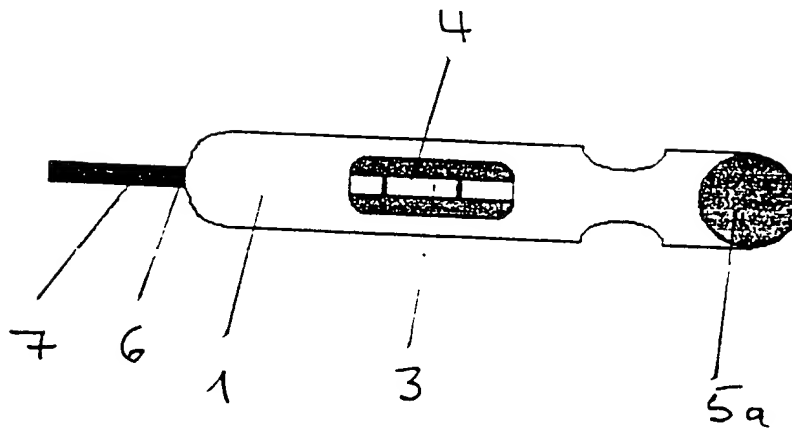


Abb. 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/07717

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 G01N33/543 B01L3/00 B01L9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 G01N B01L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 28715 A (CHANDLER HOWARD MILNE) 19 September 1996 (1996-09-19) claims 1-4,8,14-19 page 5, line 18 - line 30; figures page 7, line 13 - line 17 page 25, line 30 - page 26, line 2 page 26, line 18 - line 27; figure 10 page 27, line 4 - line 16 page 27, line 28 - line 31 ---	1
Y	US 5 846 487 A (BENNETT II EDWARD R) 8 December 1998 (1998-12-08) column 1, line 65 - column 2, line 10 column 3, line 25 - line 50 column 4, line 5 - line 15; claims 1,4; figures 1-10 --- -/--	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 December 1999

Date of mailing of the international search report

12/01/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hocquet, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/07717

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>EP 0 291 194 A (UNILEVER NV) 17 November 1988 (1988-11-17) cited in the application page 3, line 40 -page 4, line 15 page 5, line 55 -page 6, line 2 page 6, line 42 - line 50; figures 1,2 page 7, line 50 -page 8, line 12; figures 3-5,13,14 page 9, line 4 - line 48; figures 8,9</p>	1-8
A	<p>WO 97 26083 A (BOEHRINGER MANNHEIM ITALIA ;QUAGLIARELLA GIOVANNA (IT); PIRO PAOLA) 24 July 1997 (1997-07-24) page 8, line 13 - line 17 page 7, line 27 - line 31 page 6, line 23 -page 7, line 20; figures</p>	1,3,4
A	<p>EP 0 673 680 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 27 September 1995 (1995-09-27) column 2, line 1 - line 20 column 4, line 36 - line 49</p>	1
A	<p>US 4 518 565 A (BOGER DAVID L ET AL) 21 May 1985 (1985-05-21) column 3, line 50 - line 62 column 4, line 54 -column 5, line 7</p>	1
X	<p>US 5 366 872 A (HIRD ROBERT F ET AL) 22 November 1994 (1994-11-22) column 5, line 56 - line 65 column 3, line 33 - line 39</p>	1
X	<p>WO 96 38727 A (SMITHKLINE DIAGNOSTICS INC) 5 December 1996 (1996-12-05) page 24, line 13 - line 26 page 39, line 1 -page 43, line 15; figures 4,6</p>	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/07717

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9628715	A	19-09-1996	AU 700777 B		14-01-1999
			AU 4871296 A		02-10-1996
			CA 2215346 A		19-09-1996
			EP 0815424 A		07-01-1998
			JP 11502018 T		16-02-1999
			ZA 9601950 A		06-11-1996
<hr/>					
US 5846487	A	08-12-1998	NONE		
<hr/>					
EP 0291194	A	17-11-1988	AT 101721 T		15-03-1994
			AU 626207 B		23-07-1992
			AU 1622888 A		02-12-1988
			AU 4438697 A		19-03-1998
			AU 682071 B		18-09-1997
			AU 8048994 A		09-03-1995
			AU 679279 B		26-06-1997
			AU 8049094 A		09-03-1995
			DE 3887771 D		24-03-1994
			DE 8805565 U		18-08-1988
			EP 0560410 A		15-09-1993
			EP 0560411 A		15-09-1993
			ES 2050704 T		01-06-1994
			FR 2614423 A		28-10-1988
			WO 8808534 A		03-11-1988
			GB 2204398 A, B		09-11-1988
			HK 140995 A		15-09-1995
			IT 214285 Z		24-04-1990
			JP 2705767 B		28-01-1998
			JP 6180320 A		28-06-1994
			JP 2705768 B		28-01-1998
			JP 6160388 A		07-06-1994
			JP 2919392 B		12-07-1999
			JP 9178748 A		11-07-1997
			JP 7046107 B		17-05-1995
			JP 1503174 T		26-10-1989
			US 5622871 A		22-04-1997
			US 5602040 A		11-02-1997
			US 5656503 A		12-08-1997
			AU 656966 B		23-02-1995
			AU 1704992 A		27-08-1992
			AU 656967 B		23-02-1995
			AU 1705092 A		27-08-1992
<hr/>					
WO 9726083	A	24-07-1997	IT 1281738 B		27-02-1998
			AU 1306197 A		11-08-1997
			EP 0874690 A		04-11-1998
<hr/>					
EP 0673680	A	27-09-1995	DE 4409772 A		28-09-1995
<hr/>					
US 4518565	A	21-05-1985	CA 1218000 A		17-02-1987
			EP 0128422 A		19-12-1984
			JP 1387702 C		14-07-1987
			JP 59228943 A		22-12-1984
			JP 61056021 B		01-12-1986
<hr/>					
US 5366872	A	22-11-1994	WO 9521264 A		10-08-1995
<hr/>					
WO 9638727	A	05-12-1996	US 5869345 A		09-02-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/07717

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9638727 A		AU 5930796 A	18-12-1996
		CA 2221125 A	05-12-1996
		CN 1201527 A	09-12-1998
		EP 0855031 A	29-07-1998
		US 5846838 A	08-12-1998
<hr/>			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07717

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 G01N33/543 B01L3/00 B01L9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 G01N B01L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 96 28715 A (CHANDLER HOWARD MILNE) 19. September 1996 (1996-09-19) Ansprüche 1-4, 8, 14-19 Seite 5, Zeile 18 - Zeile 30; Abbildungen Seite 7, Zeile 13 - Zeile 17 Seite 25, Zeile 30 - Seite 26, Zeile 2 Seite 26, Zeile 18 - Zeile 27; Abbildung 10 Seite 27, Zeile 4 - Zeile 16 Seite 27, Zeile 28 - Zeile 31 ----	1
Y	US 5 846 487 A (BENNETT II EDWARD R) 8. Dezember 1998 (1998-12-08) Spalte 1, Zeile 65 - Spalte 2, Zeile 10 Spalte 3, Zeile 25 - Zeile 50 Spalte 4, Zeile 5 - Zeile 15; Ansprüche 1, 4; Abbildungen 1-10 ----- -/-	1-8

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. Dezember 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

12/01/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hocquet, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07717

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 291 194 A (UNILEVER NV) 17. November 1988 (1988-11-17) in der Anmeldung erwähnt Seite 3, Zeile 40 -Seite 4, Zeile 15 Seite 5, Zeile 55 -Seite 6, Zeile 2 Seite 6, Zeile 42 - Zeile 50; Abbildungen 1,2 Seite 7, Zeile 50 -Seite 8, Zeile 12; Abbildungen 3-5,13,14 Seite 9, Zeile 4 - Zeile 48; Abbildungen 8,9 ---	1-8
A	WO 97 26083 A (BOEHRINGER MANNHEIM ITALIA ;QUAGLIARELLA GIOVANNA (IT); PIRO PAOLA) 24. Juli 1997 (1997-07-24) Seite 8, Zeile 13 - Zeile 17 Seite 7, Zeile 27 - Zeile 31 Seite 6, Zeile 23 -Seite 7, Zeile 20; Abbildungen ---	1,3,4
A	EP 0 673 680 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 27. September 1995 (1995-09-27) Spalte 2, Zeile 1 - Zeile 20 Spalte 4, Zeile 36 - Zeile 49 ---	1
A	US 4 518 565 A (BOGER DAVID L ET AL) 21. Mai 1985 (1985-05-21) Spalte 3, Zeile 50 - Zeile 62 Spalte 4, Zeile 54 -Spalte 5, Zeile 7 ---	1
X	US 5 366 872 A (HIRD ROBERT F ET AL) 22. November 1994 (1994-11-22) Spalte 5, Zeile 56 - Zeile 65 Spalte 3, Zeile 33 - Zeile 39 ---	1
X	WO 96 38727 A (SMITHKLINE DIAGNOSTICS INC) 5. Dezember 1996 (1996-12-05) Seite 24, Zeile 13 - Zeile 26 Seite 39, Zeile 1 -Seite 43, Zeile 15; Abbildungen 4,6 -----	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07717

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9628715 A	19-09-1996	AU 700777 B	14-01-1999
		AU 4871296 A	02-10-1996
		CA 2215346 A	19-09-1996
		EP 0815424 A	07-01-1998
		JP 11502018 T	16-02-1999
		ZA 9601950 A	06-11-1996
US 5846487 A	08-12-1998	KEINE	
EP 0291194 A	17-11-1988	AT 101721 T	15-03-1994
		AU 626207 B	23-07-1992
		AU 1622888 A	02-12-1988
		AU 4438697 A	19-03-1998
		AU 682071 B	18-09-1997
		AU 8048994 A	09-03-1995
		AU 679279 B	26-06-1997
		AU 8049094 A	09-03-1995
		DE 3887771 D	24-03-1994
		DE 8805565 U	18-08-1988
		EP 0560410 A	15-09-1993
		EP 0560411 A	15-09-1993
		ES 2050704 T	01-06-1994
		FR 2614423 A	28-10-1988
		WO 8808534 A	03-11-1988
		GB 2204398 A, B	09-11-1988
		HK 140995 A	15-09-1995
		IT 214285 Z	24-04-1990
		JP 2705767 B	28-01-1998
		JP 6180320 A	28-06-1994
		JP 2705768 B	28-01-1998
		JP 6160388 A	07-06-1994
		JP 2919392 B	12-07-1999
		JP 9178748 A	11-07-1997
		JP 7046107 B	17-05-1995
		JP 1503174 T	26-10-1989
		US 5622871 A	22-04-1997
		US 5602040 A	11-02-1997
		US 5656503 A	12-08-1997
		AU 656966 B	23-02-1995
		AU 1704992 A	27-08-1992
		AU 656967 B	23-02-1995
		AU 1705092 A	27-08-1992
WO 9726083 A	24-07-1997	IT 1281738 B	27-02-1998
		AU 1306197 A	11-08-1997
		EP 0874690 A	04-11-1998
EP 0673680 A	27-09-1995	DE 4409772 A	28-09-1995
US 4518565 A	21-05-1985	CA 1218000 A	17-02-1987
		EP 0128422 A	19-12-1984
		JP 1387702 C	14-07-1987
		JP 59228943 A	22-12-1984
		JP 61056021 B	01-12-1986
US 5366872 A	22-11-1994	WO 9521264 A	10-08-1995
WO 9638727 A	05-12-1996	US 5869345 A	09-02-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07717

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9638727 A		AU 5930796 A	18-12-1996
		CA 2221125 A	05-12-1996
		CN 1201527 A	09-12-1998
		EP 0855031 A	29-07-1998
		US 5846838 A	08-12-1998
<hr/>			